



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

TESIS

***DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS SECAS DE *Morinda citrifolia* L.
(NONI) EN EL MODELO DEL EDEMA PLANTAR INDUCIDO POR
CARRAGENINA EN RATONES.***

***PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO***

***PRESENTADO POR:
HERRERA DÍAZ, LUCIO JUAN***

***ASESOR:
Mg. ÁLVAREZ FLORES HÉCTOR RUBÉN***

LIMA-PERÚ

2013

El presente trabajo está dedicado a Dios, por ser luz de guía, fuente eterna de sabiduría y bendiciones; a mis padres y a mi familia, que me brindan su amor, aliento, apoyo constante y solidaridad a fin de alcanzar mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Julio Cano Cárdenas, Director del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" por permitirnos el uso del laboratorio de la Unidad de Investigación para realizar los procedimientos del experimento de la investigación.

A la Q F. Rita Salazar Tuanama, docente académico de la Universidad Privada Norbert Wiener, por el apoyo brindado en la realización del trabajo de investigación.

Al Q F. Fabricio Monteagudo Montenegro, docente del curso de Tecnología Farmacéutica II y Administración Farmacéutica de la Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Alas Peruanas, por su colaboración y su apoyo incondicional en la realización del presente trabajo de investigación.

Al Mg. Álvarez Flores Héctor Rubén, docente del curso de Farmacognosia y Tecnología Farmacéutica I de la Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Alas Peruanas, por su asesoría en el trabajo de investigación.

Mi agradecimiento especial a mi amigo y compañero de aula el Q F. Alexis Mijaíl Heredia Morales, por su apoyo incondicional para la realización del presente trabajo.

RESUMEN

El presente trabajo describe el procedimiento de evaluación de la capacidad antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico al 30% de hojas secas de Morinda citrifolia L. (NONI) frente a la administración de indometacina como medicamento antiinflamatorio de referencia, el extracto fue preparado de acuerdo a tres formulaciones en diferente dosis, 10 ml/kg de peso, 15 ml/kg de peso y 20 ml/kg de peso respectivamente, administrados por vía oral en ratones machos albinos de la (cepa Balc-53), obtenidos del Instituto Nacional de Salud (INS) Lima-Perú de aproximadamente, 25 ± 2.5 .gr de peso. Se inyectó 0,1 ml de una solución acuosa de carragenina al 2 % en la aponeurosis de la pata izquierda en cada animal para producir inflamación y consiguiente edema. Los animales fueron distribuidos en 5 grupos de 6 ratones cada uno para la evaluación. Al grupo blanco se le administró agua destilada, al grupo control indometacina, y a tres grupos el extracto hidroalcohólico de hojas secas de Morinda citrifolia L, en las dosis mencionadas anteriormente.

Transcurridas 1, 2, 3 y 5 horas después de la administración de la carragenina, se realizó la medición del grosor de la pata inflamada en cada uno de los grupos y se valoró si existían diferencias entre las mediciones realizadas. El resultado obtenido del grupo que recibió el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), se comparó con los obtenidos en los grupos controles y posteriormente se realizaron comparaciones entre las distintas dosis empleadas para establecer diferencias entre los grupos. Obteniéndose los siguientes resultados: existe actividad antiinflamatoria comprobada en el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) a partir de la dosis de 10ml/kg de peso, ya que en la primera hora obtuvo mayor reducción de la inflamación con un 20.27% respecto de la medida del grupo blanco, no se encontró reducciones significativas en las dosis de 15 ml/kg de peso y 20 ml/kg de peso que sustentaran que a mayor concentración fuera mayor el efecto antiinflamatorio.

Palabra clave:

Morinda citrifolia L., Noni, efecto anti-inflamatorio, edema plantar por carragenina.

ABSTRACT

*This paper describes the procedure for evaluating the anti-inflammatory capacity of 30% hydroalcoholic extract of leaves of *Morinda citrifolia* L. (NONI) versus administration of indomethacin as a reference anti-inflammatory drug , the extract was prepared according to three different formulations dose , 10 ml / kg , 15 ml / kg and 20 ml / kg , respectively , administered orally in albino male mice (strain Balb -53) , obtained from the National Institute of Health (NIH) Lima - Peru of about 25 ± 2.5 .gr weight. Was injected 0.1 ml of an aqueous solution of 2% carrageenin in the aponeurosis of the left paw in each animal to produce inflammation and consequent edema. The animals were divided into 5 groups of 6 mice each for the evaluation. The target group was given distilled water, indomethacin control group and three groups hydroalcoholic extract of leaves of *Morinda citrifolia* L, in the doses mentioned above.*

*Passed 1, 2, 3 and 5 hours after carrageenan administration, the measurement was made of the thickness of the inflamed paw in each of the groups and assessed if there were differences between the measurements. The result of the group that received the hydroalcoholic extract of the dried leaves of *Morinda citrifolia* L. (Noni), was compared with those obtained in the control groups and then made comparisons between the different doses used to establish differences between groups. With the following results : there proven anti-inflammatory activity in the alcoholic extract of the dried leaves of *Morinda citrifolia* L. (Noni) from 10ml/kg dose of weight since the first time gained further reducing inflammation with 20.27 % compared to the extent of the white group , we found no significant reductions in the dose of 15 ml / kg and 20 ml / kg body weight that would support a higher concentration which is greater anti-inflammatory effect .*

Key word:

Morinda citrifolia L, Noni, anti-inflammatory, carrageenan paw edema.

INTRODUCCIÓN

La inflamación es la respuesta, del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por un agente agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica, es una respuesta reparadora; un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica que en ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como artritis o arterioesclerosis, incluso cáncer. ⁽¹⁾

La inflamación es originada por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos (corte), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Aunque en algunos casos, como la hipersensibilidad, la inflamación puede tener consecuencias nocivas, por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados. ⁽²⁾

La artritis es una inflamación articular en la cual la membrana sinovial produce líquido sinovial de forma disminuida para lubricar la articulación. Las estadísticas muestran que un 30% de la población mundial puede padecer alguna forma de artritis pero sólo un 20% consulta al especialista por síntomas severos. ⁽³⁾

En el Perú el 60% de la población de 40 años a más padece de enfermedades inflamatorias como artritis y artrosis, además también esta enfermedad se presenta de forma prematura como en el caso de la artritis juvenil, que se refiere a cualquier forma de artritis o condición asociada que se presenta en niños o adolescentes menores de 18 años. ⁽⁴⁾

El uso de fármacos analgésicos y antiinflamatorios, es el tratamiento clínico tradicional frente a estas enfermedades inflamatorias. Suelen utilizarse de forma tópica así como de forma sistémica; entre ellos tenemos los antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

como el paracetamol, ibuprofeno, acetaminofeno, inhibidores de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib), entre otros, además tenemos los antiinflamatorios esteroideos como son los corticoides betametasona, clobetasol, triamcinolona, etc y otros que actúan sobre los mismos mediadores que producen la inflamación como el infliximab, cetuximab, rituximab, etc. ⁽⁵⁾

Por otro lado tenemos terapias en base a productos denominado “productos naturales” que representan preparados estandarizados de porciones de materias primas de origen vegetal e inclusive animal. En ese sentido nuestro país posee una gran diversidad biológica por el número de especies, recursos y variedad de ecosistemas. Prevalciendo entre ellos por su facilidad y accesibilidad de uso los recursos de origen vegetal; sin embargo su participación de mercado en la comercialización mundial de medicamentos es de solo 0,02 %, debido entre otras razones a la falta de estudios científicos, pruebas clínicas y demás ensayos que son parte de protocolo de calidad previos a la comercialización y recomendación de medicamentos, por ello es de suma importancia que nuestra inmensa riqueza en recursos naturales que prevalece de forma activa y funcional como medicina tradicional tenga bases científicas. El uso de fitofármacos es una alternativa válida para implementar una política de atención primaria de salud por su bajo costo y su uso tradicional adecuado. Antes de ello, se debe garantizar que el fitofármaco tenga la calidad requerida y la eficacia probada mediante una investigación exhaustiva. ⁽⁶⁾

Morinda citrifolia L., (Noni) es una planta perteneciente a la Clase Dicotiledóneas, Orden Gentianales, familia Rubiáceas y género *Morinda*. Es un árbol pequeño caracterizado por presentar una altura de hasta 8 metros; hojas oblongo aovadas, grandes y de color verde oscuro con enervaciones gruesas, el fruto es de olor fétido en sincarpio blanco-cremoso, de forma oval, de 5 a 7 cm de longitud. Tiene un sabor amargo, sin embargo es utilizado generalmente como un suplemento dietético alimenticio por sus bondades nutricionales. ⁽⁷⁾

Las partes de la planta más utilizadas en la medicina natural por sus propiedades medicinales son: la raíz, el fruto y las hojas; siendo estas últimas las que contienen altas concentraciones de flavonoides, uno de ellos la quercetina, sumamente relacionada con propiedades anti-inflamatorias e inmunoduladoras. ^(8,9)

En el año 1999 el Dr. Neil Solomon y col. los mencionan en su libro “El Jugo de NONI, La Fruta Tropical de los 101 Usos Medicinales”, realizaron una serie de estudios y de

encuestas sobre las propiedades medicinales del Noni, entre las que se encuentran su acción antioxidante, analgésica, anti-inflamatoria, antibacteriana, antiviral, antitumoral, mejoradora de la audición de las altas frecuencias, inmunológica, hipotensora, antihelmíntica e insecticida, que lo condujeron a publicar su libro. ⁽¹⁰⁾

Los estudios realizados en animales de experimentación, reportan que el jugo de Noni calma el dolor y produce un suave efecto sedante. Inhibe las enzimas cox-I causantes de la inflamación, de forma similar al Ácido Acetil Salicílico, la indometacina. ⁽¹¹⁾

En la actualidad, existen muchas hierbas, especias y plantas que poseen propiedades antiinflamatorias (generalmente debido a los fitoquímicos que contienen) y analgésicas las cuales constituyen excelentes alternativas naturales como Aloe vera, Pimpinella anisum, Eucalyptus globulus, Annona muricata L., Plantago major, entre otros.
(12,13,14,15,,16)

El presente trabajo se realiza con el objetivo de determinar si el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) presenta efecto anti-inflamatorio en el modelo del edema plantar por carragenina en ratones.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	<i>i</i>
AGRADECIMIENTOS	<i>ii</i>
RESUMEN	<i>iii</i>
ABSTRACT	<i>iv</i>
INTRODUCCIÓN	<i>v</i>
TABLA DE CONTENIDOS	<i>vi</i>

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

1.1. Descripción de la realidad problemática	<i>1</i>
1.2. Delimitación y definición del problema	<i>1</i>
1.2.1 Delimitaciones	<i>1</i>
A. Delimitación espacial	<i>1</i>
B. Delimitación temporal	<i>2</i>
C. Delimitación social	<i>2</i>
D. Delimitación conceptual	<i>2</i>
1.2.2. Planteamiento del problema	<i>3</i>
1.3. Formulación del problema	<i>4</i>
1.3.1. Problema principal	<i>4</i>
1.3.2. Problemas secundarios	<i>4</i>
1.4. Objetivo de la investigación	<i>4</i>
1.4.1. Objetivo general	<i>4</i>
1.4.2. Objetivos específicos	<i>4</i>
1.5. Hipótesis de la investigación	<i>5</i>
1.5.1. Hipótesis principal	<i>5</i>
1.5.2. Hipótesis secundarias	<i>5</i>
1.6. Variables de la investigación	<i>5</i>
1.5.3. Variable independiente	<i>5</i>
1.5.4. Variable dependiente	<i>5</i>
1.7. Justificación e importancia de la investigación	<i>5</i>
1.7.1. Justificación	<i>5</i>
1.7.2. Importancia	<i>6</i>

1.8. Limitación de la investigación	7
1.9. Tipo y nivel de investigación	7
1.9.1. Tipo de investigación	7
1.9.2. Nivel de investigación	7
1.10. Método y diseño de la investigación	7
1.10.1. Método de la investigación	7
1.10.2. Diseño de la investigación	8
1.11. Técnicas e instrumentos de recolección de información	8
1.11.1. Técnicas	8
1.11.2. Instrumentos	10
1.12. Cobertura de estudio	11
1.12.1. Población	11
1.12.2. Muestra	11

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación	12
2.1.1. Antecedentes a nivel internacional	12
2.1.2. Antecedentes a nivel nacional	13
2.2. Marco histórico	14
2.3. Marco conceptual	14
2.3.1. La Inflamación	14
2.3.1.1. Historia	16
2.3.1.2. Fases de la inflamación	17
2.3.1.3. Modo de herencia	17
2.3.1.4. Signos clínicos de la inflamación	18
2.3.1.5. Signos sistémicos de la inflamación	19
2.3.1.6. Inmunopatología de la inflamación	19
2.3.1.7. Fisiopatología de la inflamación	20
2.3.1.8. Tratamiento	21
2.3.2. Modelo preclínico de la inflamación	23
2.3.3. Plantas antiinflamatorias	24
2.3.4. Generalidades	25
2.3.4.1. Descripción botánica	26
2.3.4.2. Hábitat	27

2.3.4.3. <i>Propagación</i>	27
2.3.4.3. <i>Principales Plagas y Enfermedades.</i>	27
2.3.5 <i>Marcha fitoquímica preliminar</i>	28
2.3.6 <i>Actividad biológica</i>	29
2.3.6.1 <i>Actividad antiinflamatoria</i>	29
2.3.6.2 <i>Otras propiedades biológicas</i>	29

CAPÍTULO III

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

3.1. <i>Población y muestra</i>	30
3.2. <i>Nivel de confianza y grado de significancia</i>	30
3.3 <i>Tamaño de la muestra representativa</i>	31
3.4. <i>Análisis e interpretación de resultados</i>	32

CONCLUSIONES	39
---------------------	-----------

RECOMENDACIONES	40
------------------------	-----------

FUENTES DE INFORMACIÓN

ANEXOS

GLOSARIO DE TÉRMINOS

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Actualmente el tratamiento para las enfermedades inflamatorias, incluye medicamentos de aplicación tópica y sistémica, enterales y parenterales, de origen no esteroideos (AINES) y de origen esteroideos también denominados corticoides. Cada uno de los cuales actúa con relativa eficacia en la reducción de la inflamación. Sin embargo, debido a los efectos secundarios a largo plazo, sumado a la alta frecuencia de uso terminan reduciendo su beneficio.

*Por otro lado si analizamos los avances en este rubro de la terapéutica médica que representa el mayor porcentaje de ventas y por tanto de consumo, la búsqueda de nuevas e innovadoras formas de terapia con menos desventajas es un desafío y preocupación de la industria farmacéutica. Una de estas terapias alternativas la constituyen las formulaciones a base de hierbas que son menos costosas que los tratamientos anteriores y se sabe que minimizan el riesgo de efectos secundarios; convirtiéndose por lo tanto, en una alternativa viable para el manejo de la inflamación. Varias de estas formulaciones a base de hierbas están en uso clínico en el sistema de medicina tradicional registradas en la Farmacopea herbolaria para tratar enfermedades inflamatorias. El estudio se realizó con el objetivo de determinar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L. (Noni) en el modelo de edema plantar inducido por carragenina en ratones. De esta manera se espera contribuir con los esfuerzos de investigación para desarrollar formulaciones a base de hierbas para el tratamiento de la inflamación.*

1.2. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. DELIMITACIONES

A. DELIMITACIÓN ESPACIAL

*El trabajo de investigación se desarrolló en diferentes instituciones; la extracción y concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L.*

(Noni) se realizó en la Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud de la Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Alas Peruanas; los procedimientos del experimento del trabajo de investigación se realizaron en el laboratorio de la unidad de investigación del Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”.

B. DELIMITACIÓN TEMPORAL

El periodo en el cual se desarrolló la investigación comprende entre los meses de abril y agosto del año 2013.

C. DELIMITACIÓN SOCIAL

La definición de la Delimitación social, indica los roles sociales involucrados en el trabajo de investigación. Es por ello que en el presente trabajo de investigación intervienen miembros docentes de la UAP como es el caso del Asesor Principal de la Investigación, de vasta experiencia en la investigación de temas en Farmacognosia. Por otro lado, participan del presente trabajo de investigación miembros de la unidad de investigación del Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé quienes brindaron los ambientes ideales para la realización de la investigación, incluyo mi participación en calidad de responsable investigador y finalmente el público usuario podrá hacer uso de esta planta como medio de tratamiento a sus dolencias.

D. DELIMITACIÓN CONCEPTUAL

a) Efecto antiinflamatorio

Se define como efecto antiinflamatorio a la actividad o propiedad de los fármacos o de los principios activos que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, para controlar el proceso inflamatorio desencadenado en el organismo.

b) Modelo del edema plantar inducido por carragenina en el ratón.

El modelo del edema plantar inducido por carragenina se define como una metodología introducida por Winter y Col (1952) y estandarizada en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales. Para la Evaluación preclínica del efecto antiinflamatorio, mediante la medición de la inflamación en la aponeurosis de la pata izquierda del ratón, y la actividad de una droga antiinflamatoria utilizando la vía oral.

1.2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inflamación es un proceso donde el organismo lucha contra un agente irritante a nivel de los receptores (nociceptores), puede ser de corta duración asociada al dolor fisiológico, pero cuando se mantiene más allá de lo esperado, debe considerarse crónica y es el resultado de la irritación de la neurona a nivel de los receptores por un tiempo prolongado, con períodos de mayor o menor intensidad.

Cuando un tejido es dañado, sus células liberan diferentes sustancias que producen dilatación de los vasos sanguíneos y, por consiguiente, mayor aporte de sangre hacia el área dañada. Además, en los tejidos afectados, el exudado inflamatorio incrementa la permeabilidad capilar, migración leucocitaria, presencia de citoquinas y otros procesos locales que excitan e “irritan” las terminaciones nerviosas, imposibilitando el funcionamiento fisiológico de la región.

La respuesta inflamatoria ocurre con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado; cuando se mantiene de forma crónica hay destrucción de los tejidos locales, siendo difícil el restablecimiento de las funciones perdidas.

*Debido a la carencia de una medicación efectiva para la inflamación, con respecto al extracto de *Morinda citrifolia* L. (Noni), se realizó el estudio para obtener un tratamiento alternativo para esta enfermedad.*

1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3.1. PROBLEMA PRINCIPAL

¿Presentará efecto antiinflamatorio, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones?

1.3.2. PROBLEMAS SECUNDARIOS

¿Producirá la disminución del edema en la pata del ratón, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones?

¿Presentará efecto antiinflamatorio, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), formulada al 30%, en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones, aplicando dosis de 10, 15, y 20 ml/kg de peso?

1.4. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- *Determinar si produce la disminución del edema, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones.*
- *Determinar el porcentaje máximo de disminución del edema como efecto antiinflamatorio que presenta, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), formulada al 30%, en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones, aplicando dosis de 10, 15 y 20 ml/kg peso.*

1.5. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

El extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), presentaría efecto antiinflamatorio en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones.

1.5.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

- *Produciría disminución del edema, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones.*
- *El extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni), presentaría un porcentaje del efecto antiinflamatorio de disminución del edema mayor al 10 % en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones, aplicando dosis de 10, 15 y 20 ml/kg peso.*

1.6. VARIABLES E INDICADORES

1.6.1. VARIABLE INDEPENDIENTE

La Efectividad antiinflamatoria.

1.6.2. VARIABLE DEPENDIENTE

La dimensión del edema como resultado de la inoculación de carragenina.

1.7. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

1.7.1. JUSTIFICACIÓN

La población que padece de las enfermedades inflamatorias no cuenta con un tratamiento natural efectivo que le permita obtener beneficios sin complicaciones de

efectos secundarios de la medicación usualmente utilizada, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los corticoides. Esto conlleva a una frustración de los pacientes al no lograr la mejoría de la salud; por lo contrario la enfermedad avanza hacia a una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como artritis o arterioesclerosis incluso cáncer.

La etiología de la inflamación es desconocida y su prevalencia es variable en diferentes partes del mundo, en nuestro país es una enfermedad que está tomando mayor relevancia. Debido a lo prolongado del tratamiento y alto costo de la medicación, diferentes investigadores establecen la búsqueda de nuevos tratamientos para disminuir y atenuar la enfermedad, inclinándose por alternativas como la fitoterapia.

1.7.2. IMPORTANCIA

La importancia de la investigación radica en los siguientes aspectos:

- En el aspecto social, la Morinda citrifolia L. (Noni) es una especie vegetal que se utiliza por sus diferentes cualidades nutritivas; de la raíz y la corteza se extraen tintes de color rojo, púrpura y amarillo, entre otras. Se cultiva en diferentes zonas geológicas del oriente peruano y al demostrar su efecto antiinflamatorio se estaría incentivando su producción, que contribuiría con la salud de pobladores de la zona amazónica, por otro lado su cultivo genera nuevas fuentes de trabajo.*
- En el aspecto económico y comercial, la utilización de nuestros recursos naturales, con aplicación nutracéutica, haciendo referencia a la definición de todos aquellos alimentos poseedores de un efecto beneficioso sobre la salud humana, permite ganar mercados internacionales. Asimismo, el aprovechamiento y la industrialización de nuestros recursos constituirían una fuente de ingresos económicos para la población de las zonas amazónicas del país*
- En el aspecto científico, permite evidenciar que el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) podría ser utilizado en el tratamiento de la inflamación como un producto fitoterapéutico de uso tópico.*

1.8. LIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En la bibliografía no se han encontrado trabajos nacionales sobre el uso de la Morinda citrifolia L. (Noni) justificados científicamente como tratamiento para la inflamación; el método planteado en nuestra investigación, sí se ha manifestado en diferentes investigaciones nacionales para determinar la efectividad antiinflamatoria; por lo tanto se utilizaron fuentes de investigaciones internacionales de relevancia que han justificado el uso de la Morinda citrifolia L. (Noni) como agente antiinflamatorio.

También se debe señalar que la extracción y concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) se realizó en la facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud de la Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Alas Peruanas, pero la información obtenida y la parte experimental de la investigación se realizaron en otras instituciones.

1.9. TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

1.9.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Como las variables fueron medidas en una ocasión y se realizaron comparaciones de las muestras independientes, el trabajo de investigación es un estudio transversal pues las muestras fueron evaluadas en un corto de tiempo.

1.9.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Debido al grado de dificultad del estudio, reúne las condiciones para ser considerado una investigación básica y explicativa.

1.10. MÉTODO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

1.10.1. MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN

Los principales métodos que se utilizaron en la investigación fueron: análisis, síntesis, deductivo, inductivo, descriptivo y estadístico

1.10.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se considera experimental de la clase pre-experimental por someter a la muestra a determinadas condiciones, para observar los efectos que se producen en estas.

1.11. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

1.11.1. TÉCNICAS

Para obtener los datos necesarios y alcanzar los objetivos de la presente investigación se compararon las densidades del edema, producto de la inflamación, del grupo de estudio con el grupo control para evaluar el efecto antiinflamatorio.

Recolección de la muestra

*La especie vegetal *Morinda citrifolia* L. (Noni) fue obtenida del departamento de SAN MARTÍN – Rioja. Este material fue llevado al museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, donde fue clasificado taxonómicamente. La desecación tuvo lugar en un ambiente bajo techo previamente acondicionado.*

*La recolección de la muestra (hojas de *Morinda citrifolia* L.) se realizó en las horas de la mañana en tiempo seco, ya que en general esta condición facilita el ulterior proceso de secado y conservación de la muestra; es el mejor momento del día para recolectar las hojas sanas de los vegetales.*

Preparación del Extracto

*Se usaron las hojas seleccionadas, deshidratadas y desmenuzadas de *Morinda citrifolia* L. (Noni) procedentes del departamento de SAN MARTÍN – Rioja. La maceración se realizó en 1000 ml de alcohol de 70° utilizando 200 g de hojas secas, en un frasco de vidrio de color ámbar con tapa, con agitación de 15 minutos al día, por un tiempo de 7 días. Luego se filtró con algodón y gasa y se procedió la concentración del filtrado colocando a la estufa a 40°C hasta la eliminación del solvente y obtención*

de peso constante, luego se pesó y se almacenó en un envase de vidrio de color ámbar con tapa y se colocó a la refrigeración, hasta el momento de su utilización.

Técnica operatoria:

La técnica fue desarrollada usando el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L. (Noni), utilizando 30 ratones machos albinos de 25 ± 2 gr de peso, randomizado en 5 grupos de 6 animales por grupo. Se inyectó 0,1 ml de una solución acuosa de carragenina al 2 % en la aponeurosis de la pata posterior izquierda en cada animal. El grupo 1 recibió agua destilada, control negativo (20ml/Kg de peso); El grupo 2 recibió indometacina, control positivo, (20 ml/kg que corresponde a 7 mg/kg de peso); y los grupos 3, 4 y 5 recibieron el Extracto hidroalcohólico de *Morinda citrifolia* L. (Noni), resolubilizado al 30%, (10, 15 y 20 mL/kg de peso respectivamente), En todos los grupos la administración fue por vía oral a través de cánulas intragástricas. Transcurridas 1, 2, 3 y 5 h de administrada la carragenina, se realizó la medición en centímetros, del grosor de la pata inflamada en cada uno de los grupos y se valoró si existen diferencias entre las mediciones realizadas. El resultado obtenido del grupo que recibió el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L. (Noni), se comparó con los obtenidos en los grupos controles y posteriormente se realizaron comparaciones entre las distintas dosis empleadas para establecer diferencias entre los grupos.

Se calcula la diferencia del edema entre la pata posterior izquierda irritada (tratada) con la derecha (no tratada). Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición del edema aplicando la siguiente fórmula (siendo V volumen del edema):

Debemos tener en cuenta que tomamos como referencia la ecuación matemática de la VARIACIÓN que representa el cálculo porcentual de la diferencia de dos valores, la misma que es utilizada en el programa SPSS versión 12, describiendo la siguiente Ecuación.

$$\Delta t = \Delta \text{ final} - \Delta \text{ inicial}$$

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{100 * [(\text{Vi-Vni}) \text{ grupo control} - (\text{Vi-Vni}) \text{ tratamiento}]}{(\text{Vi-Vni}) \text{ grupo control.}}$$

Se considera como actividad antiinflamatoria moderada la inhibición del edema del 30 al 65% y como buen efecto antiinflamatorio un valor mayor de 65%. Tomando como referencia el método de Winter modificado por Sugishita, quienes plantean una escala de referencia para aplicación de carragenina como medio de irritación y posterior control del proceso de desinflamación.

Evaluación

Se realizó la evaluación del edema plantar de la pata posterior izquierda de los ratones, para observar el aumento o la disminución del edema inducido en las patas tratadas.

La medición se realizó transcurrida 1, 2, 3 y 5 h de administrada la carragenina, con un Pie de Rey el grosor de la pata inflamada en cada uno de los grupos y se establecieron las diferencias que existen entre las mediciones realizadas.

1.11.2. INSTRUMENTOS

Se describen los instrumentos utilizados:

Material biológico:

- Hojas de Morinda citrifolia L. (Noni) obtenidas de la provincia de Rioja del departamento de San Martín.*

- Se emplearon 30 ratones machos de 23 - 25 g de 1-2 meses de edad, de la cepa Balc-53, obtenidos del Instituto Nacional de Salud (INS). Lima, Perú, que recibieron a libertad agua y una dieta balanceada especialmente para roedores procedente del mismo Instituto. Se les sometió a un periodo de aclimatación de 7 días, antes del inicio de la experimentación.*

Material de laboratorio:

- Cocina eléctrica*
- Vaso precipitado*
- Probeta*

- *Matraz*
- *Frascos ámbar*
- *Baguetas*
- *Espátulas*
- *Jaulas de ratones*
- *Canulas intragástricas*
- *Tamizador*
- *Guantes*
- *Gorros*
- *Mascarillas*

Insumos y reactivos

- *Carragenina*
- *Indometacina*
- *Agua destilada*
- *Etanol 70°*

Equipos

- *Balanza electrónica*

1.12. COBERTURA DEL ESTUDIO

1.12.1. POBLACIÓN

*La población de la investigación consta de 30 ratones (*Mus musculus*) de la cepa Balb-C de peso de 23 a 25gr obtenidos del Instituto Nacional de Salud - Chorrillos.*

1.12.2. MUESTRA

*La muestra de la población es la zona plantar de la pata izquierda de los 30 ratones (*Mus musculus*) de la cepa Balb-C de peso de 23 a 25gr proveídos por el Instituto Nacional de Salud - Chorrillos.*

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. ANTECEDENTES A NIVEL INTERNACIONAL

En el año 2005 Ciudad de Habana-Cuba, la Dra. Migdalia Rodríguez Rivas y colaboradores; realizaron un trabajo empleando frutos de Morinda citrifolia L. (Noni) para evaluar el efecto antiinflamatorio de este fruto, se preparó el jugo al 30 y al 60 % con el fruto maduro, se desarrollaron 3 modelos experimentales: inducción de edema plantar por carragenina, granuloma inducido por algodón y edema auricular inducido por aceite de crotón. El jugo de Morinda citrifolia L. (Noni) al 30 % no tuvo efectos en la inflamación aguda en la técnica del edema plantar inducido por carragenina pero el jugo de la planta al 60 % mostró diferencias significativas con el grupo control negativo. En el modelo de granuloma inducido por algodón, el jugo de Noni al 60 % reveló un comportamiento similar a la indometacina y la dosis de 20 ml/kg de peso tuvo efecto en la inflamación crónica. La técnica del edema auricular inducido por aceite de crotón administrado por vía tópica no arrojó resultados favorables al jugo de Morinda citrifolia L. (Noni) en concentraciones al 60% y al 30%. Se comprobó el efecto antiinflamatorio del jugo de la Morinda citrifolia L. (Noni) al 60 % en la administración por vía oral que pudiera estar relacionado con su composición química.⁽¹⁷⁾

En el año 2010, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Clinic Hamburg, Germany. Basar S. y col. demostraron la actividad analgésica del fruto del Morinda citrifolia L. (Noni) en ratones mediante el test de la placa caliente. Una solución de 10% del fruto concentrado congelado del Noni, fue bebida por los ratones reduciendo la sensibilidad al dolor comparable al fármaco analgésico tramadol. El extracto hidroalcohólico del fruto del Noni causó una inhibición de la metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9) liberado a partir de monocitos humanos después de la estimulación con lipopolisacáridos (LPS). Este efecto fue comparable a la hidroclortisona. Los hallazgos sugieren que las preparaciones del fruto Noni son eficaces para reducir el dolor y la destrucción de las articulaciones causado por la artritis.⁽¹⁸⁾

El año 2010, Department of Physiology, Federal University of Sergipe (UFS), São Cristóvão, Sergipe, Brazil. Serafini RM y colaboradores investigaron el efecto antioxidante, antinociceptivo anti-inflamatorio, y propiedades antibacterianas del extracto acuoso de hojas de Morinda citrifolia L. (Noni). La actividad antioxidante se observó contra la peroxidación lipídica, óxido nítrico, y radicales hidroxilo. El efecto antinociceptivo de Morinda citrifolia L. (Noni) se observó en la prueba de contorsión inducida por ácido acético en la dosis más alta. Además la Morinda citrifolia L. (Noni) redujo significativamente la migración de leucocitos en dosis de 200 y 400 mg / kg y mostraron actividad antibacteriana moderada. ⁽¹⁹⁾

El año 2012, Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN). La Habana, Cuba. Nora Sánchez y colaboradores realizaron estudios sobre el efecto analgésico del zumo de Noni en diferentes modelos de analgesia. En la cual utilizaron dosis (450, 900 y 1 800 mg/kg) del zumo de Noni, a partir de contenido en peso seco; se administró por vía intraperitoneal a ratones OF1 en el modelo de irritación peritoneal por ácido acético 0,6 % y se cuantificó el número de contorsiones o estiramientos. Además, se utilizó el modelo del plato caliente y el de la retirada de la cola. Los resultados del zumo de Noni fue efectivo de manera dependiente de la dosis en reducir el número de contorsiones inducidas por el ácido acético. En los modelos del plato caliente y de retirada de la cola, solo la dosis más alta prolongó de manera estadísticamente significativa el tiempo de reacción. ⁽²⁰⁾

2.1.2. ANTECEDENTE A NIVEL NACIONAL

El año 2010, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo-Perú. Ruiz Edmundo y colaboradores realizaron la identificación preliminar de los metabolitos secundarios de los extractos acuosos y etanólicos del fruto y hojas de Morinda citrifolia L. (Noni) y la cuantificación espectrofotométrica de los flavonoides totales. Los metabolitos secundarios encontrados en la identificación preliminar fueron: esteroides, quinonas, flavonoides y leucoantocianidinas. En la cuantificación espectrofotométrica de los flavonoides totales expresados como quercetina, se encontró que el extracto con mayor porcentaje correspondió a la extracción a reflujo de hoja con 0.191%, seguido de los liofilizados de los extractos acuoso y etanólico de

hoja con 0.114 y 0.115% respectivamente, la extracción Soxhlet de hoja con 0.007% y el liofilizado del extracto acuoso de fruto con 0.032%.⁽²¹⁾

2.2. MARCO HISTÓRICO

Varios autores revisaron los modelos experimentales del edema plantar inducido por carragenina para la inflamación como: Winter CA, Risley EA, Nuss GW. 1962; Arcos Reyes y Delia Infantas. 2003; Mónica Alejandra Boeris y Ricardo Enrique Toso 2004; Berenice Guadarrama Flores 2006; Yanier Nuñez Figueredo y colaboradores 2007; Kelly Melissa Hoyos Vargas Man Yien Yep Chu. 2008; Liliana Vicet Muro 2009; Elizabeth M Poma y colaboradores 2011; María Cristina y colaboradores 2011; Edwinin Enciso; Jorge Arroyo. 2011. ^(22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31)

El método de edema plantar inducido por carragenina consiste en la administración subcutánea de una solución de carragenina (un mucopolisacarido sulfatado extraído de alga marina (*Chondus crispus*) al nivel del aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio mediada por la liberación de diversos autacoides (histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas) además diversos factores de complemento que están indicados en la amplificación de la respuesta.⁽³²⁾

La evaluación de la inflamación se realizó mediante la medición del grosor de la pata inflamada del ratón, en cada uno de los grupos para valorar si existen diferencias entre las mediciones realizadas entre los grupos.

Se realizaron diferentes estudios demostrando la viabilidad del método del edema plantar inducida por carragenina en la parte aponeurosis de la pata posterior izquierda de los ratones, para estudiar las drogas antiinflamatorias, como método preclínico.

2.3. MARCO CONCEPTUAL

2.3.1. LA INFLAMACIÓN

Cuando se lesiona un tejido, ya sea por la acción de las bacterias, un traumatismo, sustancias químicas, el calor u otros fenómenos, el tejido lesionado libera múltiples sustancias que provocan cambios secundarios espectaculares en los tejidos.

La inflamación se caracteriza por: 1) La dilatación de los vasos sanguíneos locales, con el consiguiente exceso del flujo sanguíneo local; 2) el aumento de la permeabilidad de los capilares, que permite la filtración de las grandes cantidades de líquido a los espacios intersticiales; 3) a menudo, la coagulación del líquido en los espacios intersticiales por una cantidad excesiva de fibrinógeno y de otras proteínas que salen de los capilares 4) la migración de un gran número de los granulocitos y monocitos al tejido y 5) la tumefacción de las células tisulares. Algunos de los dichos productos tisulares que provocan esta reacción son la histamina, la bradicinina, la serotonina las prostaglandinas, los diferentes productos del sistema del complemento, los productos de reacción del sistema de coagulación de la sangre y numerosas sustancias llamadas linfocinas que son liberadas por las células T sensibilizadas. Varias de estas sustancias activan enérgicamente el sistema macrofagico, y en pocas horas los macrófagos comienzan a devorar los tejidos destruidos; a veces, los macrófagos también lesionan las células tisulares supervivientes. ⁽³³⁾

Dependiendo de las características temporales de la inflamación definimos dos tipos de respuesta:

Inflamación aguda

Es la respuesta inicial a la lesión tisular de duración relativamente corta (minutos, horas o unos pocos días). En la inflamación aguda distinguimos tres puntos claves: cambios hemodinámicas, alteración de la permeabilidad vascular y modificaciones leucocitarias. Es decir, se produce una hiperemia por dilatación de arteriolas y vénulas y apertura de los vasos de pequeño calibre. Tras esta fase aumenta la viscosidad de la sangre, lo que reduce la velocidad del flujo sanguíneo. Al disminuir la presión hidrostática en los capilares, la presión osmótica del plasma aumenta, y en consecuencia, se produce el eflujo desde los vasos sanguíneos de un líquido rico en proteínas originando el exudado inflamatorio. ⁽²⁵⁾

Por tanto, la inflamación aguda se caracteriza por cambios en el calibre vascular, angiogénesis, aumento del flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad vascular y migración de leucocitos (predominantemente neutrófilos) desde el espacio vascular hacia el tejido dañado (diapédesis). ⁽²⁵⁾

Inflamación crónica

Cuando la inflamación dura semanas o meses se considera crónica y tiene dos características importantes: el infiltrado celular se compone fundamentalmente de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos. La inflamación crónica puede producirse por diversas causas: progresión de una inflamación crónica desde el comienzo asociada frecuentemente a infecciones intracelulares (tuberculosis, lepra, etc.).

Algunas formas de inflamación crónica tienen una histología peculiar que consiste en el acúmulo de macrófagos modificados (células multinucleadas, linfocitos CD4 y CD8) que forman agregados nodulares llamados granulomas cuyo desarrollo es controlado por citocinas y quimiocinas, entre ellas, TNF α e IFN- γ .⁽²⁵⁾

2.3.1.1. Historia

El término “inflamación” deriva del latín *inflamare*, que significa encender fuego. En medicina se denomina con el sufijo *itis*.

Los cuatro signos cardinales de la inflamación fueron descritos por Celsus (30 AC al 38 DC) y son: rubor (coloración roja); tumor (hinchazón); calor y dolor. Posteriormente Galeno (130-200) añadió un quinto signo: pérdida de función.⁽³⁴⁾

JOHN HUNTER (1728-1793) concibió que la inflamación no solo es una enfermedad si no también una expresión de defensa y reacción positiva del organismo. En su libro “Tratado de la inflamación, la Sangre y Heridas de Bala”, demuestra la ocurrencia de los vasos sanguíneos y que el pus representaba una acumulación derivada de la sangre.⁽³⁴⁾

RUDOLF VIRCHOW EN EL SIGLO XIX introductor de la doctrina celular estableció que la inflamación es la reacción de una previa injuria de los tejidos (células). Indico un quinto signo, el cual fue señalado por Galeno en sus escritos IMPOTENCIA FUNCIONAL.⁽³⁴⁾

JULIUS COHNHEIM (1839-1884) demostró que el pus no se formaba espontáneamente de la linfa preexistente, si no que se movilizaba a través de los vasos

desde la sangre estableciendo así el concepto de la migración leucocitaria a través de las paredes de la microvasculatura. Escribió el primer libro de inflamación. ⁽³⁴⁾

ELI METCHNIKOFF (1845-1916) En 1887 Descubrió la fagocitosis en tejidos transparentes en la Universidad de Cambridge, París. Destacó el rol de fagocitosis en el proceso inflamatorio abriendo el camino al estudio de la interrelación entre los agentes injuriantes y las células y lo que habría luego de convertirse en el fructífero campo de las reacciones cito inmunológicas. ⁽³⁴⁾

2.3.1.2. FASES DE LA INFLAMACIÓN

De forma esquemática podemos dividir la inflamación en cinco etapas: Premio Nobel de la Medicina 1908.

1- Liberación de mediadores. Son moléculas, la mayor parte de ellas, de estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos. ⁽³⁵⁾

2- Efecto de los mediadores. Una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio. ⁽³⁵⁾

3- Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio. Proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco. ⁽³⁵⁾

4- Regulación del proceso inflamatorio. Como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismos inhibidores tendientes a finalizar o equilibrar el proceso. ⁽³⁵⁾

5- Reparación. Fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria. ⁽³⁵⁾

2.3.1.3. La Enfermedad Inflamatoria y su Origen Hereditario

Herencia son los factores genéticos que se heredan de los padres. La herencia juega un papel importante en algunos tipos de artritis pero no es el único factor

desencadenante en la mayoría de los casos de tipos comunes de artritis y enfermedades relacionadas (incluyendo la osteoartritis y la artritis reumatoide).⁽³⁶⁾

Otros factores, tales como el estilo de vida y los acontecimientos que se suceden durante su vida, también pueden determinar el desarrollo o no de la artritis. Los científicos han identificado algunos marcadores genéticos para ciertos tipos de artritis. Los marcadores genéticos pueden indicar un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de artritis, lo cual no significa necesariamente que usted desarrollará la artritis.⁽³⁶⁾

2.3.1.4. Signos clínicos de la inflamación

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo. Entre las células circulantes se incluyen los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conectivo son los mastocitos, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos. La matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales (colágeno, elastina), glicoproteínas adherentes (fibronectina, laminina, entactina, tenascina y otras) y proteoglicanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos.⁽³⁷⁾

Los cuatro signos cardinales de la inflamación fueron descritos por Paracelso (30 AC al 38 DC) y son:

- 1. rubor (coloración roja)*
- 2. tumor (hinchazón)*
- 3. calor*
- 4. dolor.*

Posteriormente, Galeno (130-200) añadió un quinto signo: pérdida de función. La coloración y el calor se deben a un aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas. Los cambios de la microcirculación son inducidos por mediadores químicos. Estos mediadores, además, aumentan la permeabilidad capilar con lo que los líquidos y las células sanguíneas pasan al espacio extravascular provocando la hinchazón y un aumento de la presión local que es el que origina el dolor.⁽³⁷⁾

2.3.1.5. Signos sistémicos de la inflamación

La reacción inflamatoria aguda es una respuesta inespecífica del organismo a las agresiones infecciosas, traumáticas, inmunológicas y malignas. Pone en juego mecanismos celulares complejos que implican, principalmente a los macrófagos que segregan las 3 citocinas pro-inflamatorias mayores que son las interleucinas 1 y 6 (IL-1 y IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α). Éste se detecta muy precozmente en la sangre después de una inyección experimental de endotoxina. El TNF α y la IL-1 estimulan su propia secreción y la de la IL-6. La IL-6 y los corticoides reprimen esta secreción. La regulación fina de la producción de estas citosinas proinflamatorias depende del equilibrio entre los agentes estimulantes, como las fracciones C3/C5a del complemento, el PAF (Factor Activador de Plaquetas) y el interferón, IL-2 e IL-3 producidas por los linfocitos Th1 y los agentes inhibidores como las proteínas del choque térmico (HSP) producidas por las células y la IL-4 producida por los linfocitos Th2, bajo el efecto de las endotoxinas bacterianas.⁽³⁸⁾

La IL-1, IL-6 y el TNF α actúan a su vez sobre diferentes células y desencadenan una cascata de mediadores responsables de los signos sistémicos de la inflamación, que son la fiebre y los escalofríos, la movilización de los polinucleares neutrófilos, la modificación de los ritmos cardíacos y respiratorio, signos agrupados bajo el término de SIRS y la secreción por el hígado de las proteínas de la fase aguda, principalmente regulada por la IL-6.⁽³⁸⁾

2.3.1.6. Inmunopatología de la inflamación

Existen estímulos bien definidos que inician el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) que se analizan por detectores biológicos sensibles. Entre tales estímulos se encuentran lesión estructural celular (quemadura), hipovolemia (hemorragia), riego tisular disminuido (hipoxia), infección, inanición, medicamentos, soluciones intra-venosas y dolor.⁽³⁹⁾

El inicio de la respuesta neuroendócrina ocurre por dos vías, una aferente y otra eferente; la primera está representada por el hipotálamo, el cual inicia los cambios propios de una reacción al dolor, liberando factores que estimulan la hipófisis para que produzca y libere hormonas tróficas como ACTH (hormona hipofisaria adrenocorticotrópica o corticotropina) y la hormona del crecimiento. La vía eferente

está representada por una hiperactividad neural simpática causada por el propio traumatismo. Esta vía neural reacciona al estrés elevando los niveles séricos de glucocorticoides, catecolaminas y glucagón; esto constituye la forma primaria de inicio de la respuesta neuroendócrina al traumatismo. ⁽³⁹⁾

2.3.1.7. Fisiopatología de la inflamación

En el control y manejo del proceso inflamatorio intervienen varios sistemas del organismo, neural, endocrino, inmune y psicológico, lo que nos lleva a afirmar que la inflamación es ante todo un proceso psiconeuroinmunoendocrinológico. ⁽⁴⁰⁾

En el organismo, una agresión exógena (agentes biológicos, agentes físicos, agentes químicos o traumatismos) o endógena (radicales libres, determinados metabolitos celulares, alteraciones inmunitarias, neurotransmisores u hormonas) es interpretada por el sistema inmune como una señal de alerta. ⁽⁴⁰⁾

Los receptores de membrana de los macrófagos y los mastocitos reaccionan al estímulo liberando una serie de mediadores de la inflamación ya sean de origen lipídico derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos), aminoácidos modificados (histamina, serotonina) o pequeñas proteínas (citoquinas pro-inflamatorias) que desencadenan una serie de reacciones con la intención de neutralizar la agresión. ⁽⁴⁰⁾

Ante el agente patógeno, a nivel intracelular se activa el factor de transcripción nuclear NF- κ B que induce la expresión de determinados genes que codifican para proteínas proinflamatorias como las citoquinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8) interferones (IFN- γ), factores de necrosis tumoral (TNF- α) etc. ⁽⁴⁰⁾

Paralelamente, en la membrana celular la enzima fosfolipasa A2 descompone los fosfolípidos de membrana en glicerol y ácido araquidónico, que será el sustrato que utilizará la enzima ciclooxigenasa (COX) para producir prostaglandinas (como la PGE2) en el caso de los macrófagos y PGD2 en el caso de los mastocitos) y tromboxanos (TXA2 en plaquetas), o el sustrato de la enzima lipooxigenasa (LOX) para producir leucotrienos y lipoxinas. En la inflamación aguda, una vez controlada la agresión, los macrófagos y leucocitos proceden a la reparación tisular liberando

nuevos mediadores, esta vez citoquinas antiinflamatorias (IL-10, factores de crecimiento, y otros) para restaurar la homeostasis. ⁽⁴⁰⁾

2.3.1.8. Tratamiento

La respuesta al tratamiento es muy irregular y en general, suelen exagerarse los resultados terapéuticos obtenidos con cualquiera de las diferentes modalidades empleadas.

a. Tratamiento tópico:

- El tipo de tratamiento que se debe aplicar ante una inflamación está supeditado a las características de la zona afectada y a las causas que la hayan provocado.
- Las pequeñas heridas deben lavarse con agua y jabón, y mantenerse limpias mediante el uso de antisépticos y vendajes o apósitos estériles, para evitar una posible infección y la consiguiente inflamación que se puede producir.
- Algunos AINES se utilizan en forma tópica, estando especialmente indicados en tenosinovitis, bursitis, esguinces, luxación, distensiones musculares, contusiones, tortícolis, lumbago. Se presentan en forma de crema, gel o pomada y algunos en spray.⁽⁴¹⁾
- En el caso de producirse esguinces o estiramientos musculares, el dolor y la inflamación puede aliviarse mediante la aplicación de unas compresas frías acompañadas de reposo, y de la completa inmovilización del área afectada
- Algunas inflamaciones pueden resultar peligrosas si afectan órganos vitales, como las vías respiratorias, como en los ataques de asma, debiendo ser tratadas con corticosteroides. Para los eccemas, así como para tratar otras inflamaciones crónicas de la piel, suelen administrarse corticosteroides en aplicación tópica.⁽⁴¹⁾

b. Tratamiento sistémico:

El ácido acetilsalicílico, con más de 100 años en la terapia antiinflamatoria, sigue siendo posiblemente el antiinflamatorio más eficaz y de mayor poder de acción. Sus efectos secundarios a la dosis de 3-5 gr/ día, tal como se recomienda en las enfermedades reumáticas, son intensos. Por esto se utiliza a dosis más bajas prácticamente en la totalidad de los procesos inflamatorios, además de su amplia administración para el control de la fiebre y la analgesia. ⁽⁴²⁾

La indometacina, del grupo derivado del ácido acético y acetamida, es un poderoso AINE. Su acción antiinflamatoria es 10 a 40 veces superior a la de los salicilatos, pero sus efectos secundarios limitan su empleo, ya que el 35-50% de los enfermos los manifiestan y un 20% tienen que abandonar el tratamiento. Pero además de ser anti-COX es inhibidor de la activación de los neutrófilos. La dosis es de 25 mg 2 ó 3 veces al día. ⁽⁴²⁾

El ibuprofeno, derivado del ácido propiónico, está indicado como analgésico especialmente en el periodo posquirúrgico. Es muy útil en la dismenorrea, a la dosis de 400 mg. Los efectos tóxicos se dan en el 15-20% de los pacientes. ⁽⁴²⁾

El Meloxicam, está entre los ácidos enólicos. Es inhibidor bastante selectivo de la COX-2. Su tolerancia es buena sin sobrepasar la dosis de 15 mg/día. ⁽⁴²⁾

Los anti-COX-2 selectivos:

El celecoxib es un pirazol con sustitución de diaril. Es selectivo anti COX-2. La dosis habitual de 200 mg en una o dos tomas, puede elevarse a 100-200 mg dos veces al día. ⁽⁴²⁾

La nimesulida, inhibidor selectivo de la anti-COX-2, inhibe también a activación de los neutrófilos y tiene poder antioxidante. Es antiinflamatorio, analgésico, antipirético. ⁽⁴²⁾

ESTEROIDES

El representante natural es el cortisol, hormona glucocorticoide. Estos agentes antiinflamatorios inhiben la producción de moléculas proinflamatorias, derivadas del ácido araquidónico vía la inhibición de la fosfolipasa A2, inhiben la activación de moléculas de adhesión ICAM-1, ELAM-1, citocinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , γ -interferón y Factor Estimulante de Colonias (GM-CSF). ⁽²⁵⁾

Los glucocorticoides se han empleado ampliamente en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, administrados en dosis equivalentes inferiores a los 10 mg de prednisona diarios son altamente eficaces para el alivio de los síntomas de la Artritis Reumatoide y pueden retrasar la lesión articular. Deben usarse dosis mínimas debido al riesgo elevado de efectos colaterales como osteoporosis, cataratas, síntomas cushinoides e hiperglucemia. ⁽⁴³⁾

El deflazacort es un nuevo compuesto de prednisolona, con efectos antiinflamatorios similares a los de la prednisona pero aparentemente con menor acción sobre el metabolismo cálcico e hidrocarbonado, es una buena alternativa al tratamiento con prednisona o prednisolona. ⁽⁴³⁾

2.3.2. MODELO PRECLÍNICO DE LA INFLAMACIÓN

Los diferentes métodos preclínicos han contribuido al descubrimiento de nuevas vías relevantes de la enfermedad inflamatoria pero debido a la complejidad de mecanismos que subyacen a esta enfermedad, hay un número relativamente grande de modelos para simular la inflamación, y el primer modelo fue presentado por Winter C A, Risley E A & Nuss G W. Un método para la prueba compuestos para la actividad antiinflamatoria. Lo fue la primera técnica disponible que ha permitido un ensayo después de dosis orales únicas a niveles no tóxicos dentro de un mismo día. ⁽²²⁾

Cada modelo se basa en un mecanismo patogénico ligeramente diferente, y cada uno tiene sus similitudes con la inflamación, así como sus limitaciones, a pesar de ello la mayoría de estos experimentos son realizados en modelos animales particularmente los de la familia muridae, la cual comprende las ratas y los ratones. El conocimiento de la fisioanatomía de estos roedores, combinados con estudios que emplean las células humanas, los xenoinjertos y animales transgénicos, será la clave para la comprensión de por qué estos patrones característicos en el estudio de los procesos inflamatorios que se desarrollan en pacientes que presentan estos desordenes. La combinación de investigaciones genéticas e inmunológicas es necesaria para el desarrollo de medicamentos mejorados y de nuevas estrategias curativas para el tratamiento de las inflamaciones. ⁽⁴⁴⁾

Edema plantar inducido por carragenina en el ratón un modelo para la inflamación.

El modelo del edema plantar inducido por carragenina fue introducida por Winter y Col (1952) y estandarizada en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales. IMSS para el estudio en ratones. Se define como una metodología que consiste en la administración subcutánea de una solución de carragenina (un mucopolisacarido sulfatado extraído de alga marina Chondus crispus)

al nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio mediada por la liberación de diversos autacoides (histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas) además diversos factores de complemento que están indicados en la amplificación de la respuesta. El producto a ensayar (natural o sistémico) se pueden administrar por vía intraperitoneal, oral, etc. La estandarización del método permite mayor confiabilidad y seguridad a los investigadores para los estudios posteriores a realizarse. ⁽³²⁾

2.3.3. PLANTAS ANTIINFLAMATORIAS

*Varias formulaciones a base de plantas están en uso clínico en la medicina tradicional para tratar enfermedades inflamatorias, pero a menudo son empíricos y no validadas clínicamente o científicamente. Investigadores están realizando estudios para cubrir esta necesidad, de desarrollar formulaciones a base de plantas para tratar la inflamación con eficacia, con un mínimo o sin efectos secundarios y sobre todo con bases científicas, por lo tanto debido a la importancia que ha adquirido el empleo de plantas medicinales, se han realizado estudios en diferentes plantas, a las cuales se les atribuye actividad antiinflamatoria. Beatriz Vásquez y col. realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar la actividad antiinflamatoria de diferentes extractos de gel de Aloe vera. (1996); Zeng Yueqin y colaboradores realizaron estudios de investigación, identificación y actividad farmacológica de principios de especies antiinflamatorias evaluando el mismo efecto. (2007); María Cristina González y colaboradores realizaron una investigación sobre la actividad antiinflamatoria en el mismo modelo. (2007); Germán Eduardo Matiz y colaboradores realizaron un estudio de investigación para evaluar la actividad antiinflamatoria de *Caesalpinia pulcherrima* L. (2011); V. Ruiz Gutiérrez y colaboradores realizaron estudios de investigación acerca de los efectos beneficiosos que determinadas dietas lipídicas, especialmente dietas enriquecidas en aceite de oliva virgen, pueden ejercer sobre procesos relacionados con una respuesta inmuno-antiinflamatoria. (1999).*

Estudios farmacológicos fueron llevados a cabo en la Universidad de Guayaquil en Ecuador. En un estudio de efecto antiinflamatorio Pinella de Nutramedix inhibió la inflamación en un 51,2%. Se lo comparo con el antiinflamatorio más vendido y muy tóxico de Pfizer, Feldene (Piroxicam), el cual inhibió la inflamación en un 80%

haciendo a Pinella un 64% tan efectivo como Feldene como agente antiinflamatorio. (1993).^(45, 46, 47, 48, 49, 50)

2.3.4. GENERALIDADES

El Noni, es un árbol cuyo nombre científico es *Morinda citrifolia* L., es como se denomina en Hawai al árbol pero en el resto del mundo recibe muchos nombres como nono, nonu, mora india, árbol del queso, etc. El Noni es originario de la India y actualmente se cultiva en muchas partes del mundo según una distribución pantropical. Así, podemos encontrarlo desde Puerto Rico hasta la India, pasando por Hawai, por la Polinesia, por el resto de islas del Pacífico y sur América.⁽⁵¹⁾

Los polinesios han usado durante más de 2000 años la planta de Noni con propósitos alimenticios y medicinales. En la farmacopea tradicional, la fruta es recomendada para prevenir y curar diversas enfermedades; principalmente se usa para estimular el sistema inmune y de esa forma combatir bacterias, virus, parásitos e infecciones fúngicas, así como para prevenir la formación y proliferación de tumores, incluyendo algunos de tipo maligno.⁽⁵¹⁾

CLASIFICACIÓN BOTÁNICA

La especie vegetal fue clasificada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos donde ha sido estudiada y clasificada como: ***Morinda citrifolia* L.** Y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: GENTIANALES

FAMILIA: RUBIACEAE

GENERO: *Morinda*

ESPECIE: *Morinda citrifolia* L.

NOMBRE COMÚN: “Noni”

El Noni actualmente se cultiva en muchas partes del mundo según una distribución pantropical. Crece libremente en terrenos bien drenados, tolerando la salinidad y las sequías; se lo encuentra en estado silvestre en una gran variedad de ambientes, desde bosque semicerrado hasta terrenos volcánicos, costas arenosas y salientes rocosas. Los requisitos básicos para poder cultivar el Noni son una temperatura media anual de 20 a 35 °C, mucha humedad y mucho sol. ⁽⁵²⁾

La realidad que sucede en nuestro país es que en la actualidad no hay estudios realizados por el Ministerio de Agricultura u otras instituciones sobre la producción o cultivo de la planta en mención, cuando su producción es óptima en la mayor parte de nuestra selva peruana. De acuerdo a la información obtenida solo menciona las provincias de Jaén y San Ignacio lugares donde hay producción actualmente, Pero el Ministerio de Agricultura en la actualidad no cuenta con información que permita determinar la superficie plantada del cultivo de Noni, de igual forma no cuenta con información estadística de los volúmenes de producción de este cultivo. ⁽⁵²⁾

2.3.4.1. Descripción botánica

La planta de Noni florece en tierras vírgenes, generalmente cerca del mar, se adapta ampliamente a los trópicos. Crece en zonas costeras y en bosques hasta los 400 m. de altitud. Posee un tronco vertical, ramificado, alcanzando hasta los 10 metros de altura. Sus hojas son opuestas elípticas, largas y anchas (de 20 a 30 cm por 15 cm), de un color verde oscuro muy reluciente, con nervaduras verde claro hundidas en el limbo. Sus flores se agrupan en inflorescencias compactas y firmes. El árbol florece y fructifica durante todo el año y su flor es de color blanca. Su fruto es una baya irregular de color verde claro o amarilloso, moteado con color marrón. Cuando madura, posee un olor penetrante y desagradable. ⁽¹¹⁾

Los frutos pueden llegar hasta 12 cm y tienen una superficie con bultos, recubiertos por secciones con formas poligonales, las semillas, de forma triangular de color pardo, poseen un saco aéreo en uno de los extremos, que las hace flotar. Esto podría explicar la amplia distribución de la planta por las islas polinesias, como también en nuestra selva peruana. ⁽¹¹⁾

La fruta tiene aproximadamente 8 cm de diámetro, es de color amarillo a blanco; pulpa amarillenta a chocolate y densa. Tiene mal sabor y olor. ⁽¹¹⁾

2.3.4.2. Hábitat

Morinda citrifolia L. (Noni) es originaria de la Polinesia, Malasia, Australia, India y el Sudeste de Asia, pero se ha extendido a casi todas las regiones del mundo. El árbol que produce el Noni o la fruta del diablo es muy fácil de cultivarse por que se da en diferentes tipos de tierras, desde los bosques sombríos hasta las costas rocosas. Es tan resistente que soporta suelos salinos y sequías extremas. Por lo tanto se encuentra en una gran variedad de hábitats como: terrenos volcánicos, suelos pedregosos como de piedra caliza, entre otros. Crece a una temperatura media anual de 20 a 35 °C, Mucha humedad y mucho sol. Después de sembrado llega a su madures en 18 meses y empieza a producir de 4 a 8 kg del fruto mensualmente durante todo el año. Crece hasta 9 metros de altura. Se desarrolla con abundancia en nitrógeno, fósforo y potasio. Se desarrolla en un pH ligeramente ácido de 5.5 a 6.5. ⁽⁵³⁾

2.3.4.3. Propagación

La planta se propaga fisiológicamente a través de la semilla que es el método más generalizado pudiendo durar el proceso de germinación desde 12 hasta más de 40 días. Las semillas de Noni tienen la característica de ser hidrofóbicas, una propiedad que les permite flotar en el agua para así propagarse por el mar y las zonas costeras.

También se puede propagar por vía asexual o agámica que resulta el más rápido y económico ya que la planta puede entrar en producción en corto tiempo. Pero la desventaja de este tipo de propagación es que son menos resistentes a las enfermedades. En ambos casos el Noni se adapta mejor en zonas costeras de 0 a 400 metros. ^(54, 55)

El sustrato que se debe utilizar para la propagación debe ser un material rico en materia orgánica pudiéndose realizar múltiples combinaciones pero con la premisa que debe primar un 50% de materia orgánica. ⁽⁵⁶⁾

2.3.4.3. Principales Plagas y Enfermedades.

No existe suficiente información disponible que permita mencionar las diferentes plagas y enfermedades del Noni, sin embargo se menciona que para el control de plagas y enfermedades que atacan al cultivo de Noni, es necesario mantener el

microclima ideal para que existan polinizadores y enemigos naturales benéficos que propicien el control de plagas y enfermedades del cultivo. ⁽⁵²⁾

En ese sentido debe existir únicamente el manejo ecológico u orgánico y absolutamente nada de químicos que perjudiquen la calidad de la fruta; ya que posee capacidad de absorber nutrientes y químicos del suelo translocándolos o depositándolos en la fruta, lo que implica mucho peligro para el consumidor si este desconoce la procedencia de la fruta. ⁽⁵²⁾

2.3.5 MARCHA FITOQUÍMICA PRELIMINAR

La detección de metabolitos secundarios, se realiza mediante pruebas fitoquímicas de caracterización según los métodos y procedimientos para observar presencia flavonoides y esteroides, RUÍZ REYES Segundo y colaboradores realizaron un trabajo de investigación orientado a la identificación preliminar de los metabolitos secundarios de los extractos acuosos y etanólicos de las hojas de *Morinda citrifolia* L. “noni” y a la cuantificación espectrofotométrica de los flavonoides totales, expresando sus resultados como: (+) Identificación Positiva y (-) Identificación Negativa; ⁽²²⁾ mostrados en la siguiente tabla.

Identificación preliminar de los metabolitos secundarios de la especie *Morinda citrifolia* L. “noni” en extractos acuoso y etanólico de las hojas secas.

Extracto	Ensayos	Metabolitos Secundarios	Hoja	Liofilizado de ext. acuoso de hoja	Liofilizado de ext. etanólico de hoja
Metanólico	Liebermann-Burchard	Esteroides	-	+	+
	Shinoda	Flavonoides	+	+	+
	Gelatina	Taninos	-	-	-
	Dragendorff	Alcaloides	-	-	-
	Mayer	Alcaloides	-	-	-

2.3.6 ACTIVIDAD BIOLÓGICA:

2.3.6.1 Actividad antiinflamatoria

Con el fin de combatir las diversas enfermedades del hombre, la medicina ha estado vinculada al uso de compuestos provenientes de plantas, animales o microorganismos en las últimas décadas, por lo que se han identificado un número creciente de sustancias naturales como la quercetina que es un flavonoide componente de Morinda citrifolia L., potente antiinflamatorio que Inhibe las enzimas COX-I causantes de inflamación, de forma similar a la aspirina o la indometacina. ⁽⁵⁷⁾

Martino y Giraldo, en sus estudios, relacionan la presencia de flavonoides con la actividad antiinflamatoria por inhibición de la peroxidación del ácido araquidónico, determinando así, que los flavonoides, son los posibles responsables de la actividad antiinflamatoria. Estudios del extracto acuoso de la Morinda citrifolia L. Mediante la identificación de flavonoides totales demuestran una concentración elevada de quercetina un potente antiinflamatorio. ⁽⁵⁸⁾

La quercetina es un flavonoide con actividad antioxidante encontrándose como flavonoide, la que ha demostrado en diferentes estudios efectos beneficiosos para la salud. Esto incluye la protección contra varias enfermedades tales como la osteoporosis, ciertas formas de cáncer, enfermedades pulmonares y cardiovasculares, así como también contra el envejecimiento, Especialmente por la capacidad de la quercetina para secuestrar las especies altamente reactivas tales como el per-oxinitrito y el radical hidroxilo. ^(59, 60, 61)

2.3.6.2 Otras propiedades biológicas

Además de las propiedades ya comentadas también se le ha atribuido otras bondades como el efecto hipoglucemiante, analgésica, diurética, neuro-farmacológico, alimentos funcionales antidepresivas, antidiabéticas, antiinflamatorias, antivirales, etc. ^(62, 63, 64, 65)

CAPÍTULO III
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los datos fueron analizados usando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.

3.1. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de la investigación es 30 ratones (*Mus musculus*) de la cepa Balb-C de peso de 23 a 25gr del Instituto Nacional de Salud - Chorrillos y la muestra corresponde a la parte de la pata posterior izquierda de los ratones.

3.2 NIVEL DE CONFIANZA Y GRADO DE SIGNIFICANCIA

Para tomar las decisiones relativas a la población sobre la base de la información proveniente de la muestra, planteamos la hipótesis estadística sobre la población implicada para verificar si es cierto o no nuestra hipótesis, por lo tanto desarrollamos el ritual de la significancia estadística.

1	<p>Plantear hipótesis</p> <p><i>Ho.: la actividad antiinflamatoria del extracto del Noni en el modelo del edema plantar por carragenina NO es distinta del grupo control y el grupo de investigación</i></p> <p><i>H1.: la actividad antiinflamatoria del extracto del Noni en el modelo del edema plantar por carragenina es distinta del grupo control y el grupo de investigación</i></p>
2	<p>Establecer un nivel de significancia</p> <p><i>Nivel de confianza: 95%</i></p> <p><i>Grado de significancia (alfa) α: 5% = 0.05</i></p>
3	<p>Establecer la estadística de prueba</p> <p><i>Debido a una distribución no gaussiana de los valores de la inflamación (100 % es el máximo efecto), se utiliza la prueba no paramétrica de Mann - Whitney U-test.</i></p>

4	<p>Valor de P : según el dato de p determinamos el grado de significancia y se da respuesta a una de nuestra hipótesis</p> <p>Interpretar (dar como respuesta una de las hipótesis)</p> <p>Si el valor de p menor que 0.05 la actividad antiinflamatoria del extracto del Noni en el modelo del edema plantar por carragenina es distinta del grupo control y el grupo de investigación.</p>
---	---

3.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA REPRESENTATIVA

Para estudiar la distribución de determinadas características en la totalidad de nuestra población, se determinó la muestra representativa, mediante la siguiente fórmula

$$n = \frac{\frac{pqz^2}{d^2}}{1 + \frac{1}{N} * \frac{pqz^2}{d^2} - 1}$$

n = número a encontrar

p = probabilidad que el encuestado conteste positiva la pregunta, $p = 0.5$

q = probabilidad que el encuestado conteste negativa la pregunta, $q = 0.5$

z = nivel de confianza, $z = 95\%$

d = porcentaje que el resultado obtenido pueda alejarse del verdadero valor, $d = 10\%$

N = número total de ratones a evaluar.

Operativizando, tenemos:

$$n = \frac{(0.5)(0.5)(95)^2}{(10)^2}$$
$$1 + \frac{1}{30} * \frac{(0.5)(0.5)(95)^2}{(10)^2} - 1$$

Luego:

$$n = 5.35$$

Como no se puede tener fracción de ratones y disminuyendo el error asumimos $n=6$

3.4 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Los datos para el grado de inflamación y actividad de la droga para el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L. (Noni) se presentan en la Tabla 1.

Los datos se presentaron como valores medios (\bar{X}) \pm error estándar (ES). El análisis estadístico para el parámetro principal, es decir, el grado de inflamación, mostraron una significancia ($p < 0,05$).

Tabla N° 1. Efectos del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L. (Noni) en la inducción de la inflamación en la pata posterior izquierda del ratón (\pm ES)

N°	GRUPOS	GROSOR ANTES (CM)	GROSOR DESPUÉS			
			1h	2h	3h	5h
1	Agua destilada (20ml/Kg de peso)	0.203 \pm 0.0021	0.253 \pm 0.0021	0.251 \pm 0.0047	0.243 \pm 0.0021	0.233 \pm 0.021
2	Indometacina (20 ml/kg que corresponde a 7mg/Kg de peso)	0.203 \pm 0.0021	0.203 \pm 0.0021	0.242 \pm 0.0017	0.236 \pm 0.0033	0.223 \pm 0.0067
3	Extracto hidroalcohólico de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), al 30%, (10ml/Kg de peso)	0.2017 \pm 0.016	0.2017 \pm 0.016	0.24 \pm 0.037	0.232 \pm 0.007	0.212 \pm 0.0065
4	Extracto hidroalcohólico de <i>Morinda citrifolia</i> L.(Noni), al 30%, (15ml/Kg de peso)	0.2033 \pm 0.0021	0.203 \pm 0.0021	0.241 \pm 0.0017	0.222 \pm 0.007	0.203 \pm 0.0022
5	Extracto hidroalcohólico de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), al 30%, (20ml/Kg de peso)	0.2033 \pm 0.0021	0.203 \pm 0.0021	0.24 \pm 0.0037	0.221 \pm 0.0047	0.205 \pm 0.0022

Cada valor representa la media \pm error estándar; ** $p < 0,05$ vs control. n: 6.

Tabla N° 2. El porcentaje de disminución del edema producido por extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L. (Noni) en la inducción de la inflamación en la pata posterior izquierda del ratón.

PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL EDEMA					
N°	GRUPOS	% GROSOR DESPUÉS			
		1h	2h	3h	5h
1	Indometacina (20 ml/kg que corresponde a 7mg/Kg de peso)	19.76%	3.58%	2.88%	4.29%
2	Extracto hidroalcohólico de <i>Morinda citrifolia</i> L.(Noni), al 30%, (10ml/Kg de peso)	20.27%	4.38%	4.5%	9.01%
3	Extracto hidroalcohólico de <i>Morinda citrifolia</i> L.(Noni), al 30%, (15ml/Kg de peso)	19.644%	3.98%	8.64%	12.87%
4	Extracto hidroalcohólico de <i>Morinda citrifolia</i> L.(Noni), al 30%, (20ml/Kg de peso)	19.644%	4.38%	9.05%	12.01%

Los resultados obtenidos en la técnica del edema plantar por carragenina con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Morinda citrifolia* L. al 30 % arrojaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en relación al grupo control negativo, entre los grupos que emplearon el extracto de la planta frente al agua destilada.

El Análisis estadístico para el parámetro principal, es decir, el grado de inflamación, demuestran que el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de *Morinda citrifolia* L. (Noni) presenta una diferenciación frente al control con una significancia ($p < 0,05$) de porcentaje de inhibición de 20.27% en una dosificación de Noni de 10ml/Kg de peso a la primera hora frente al control negativo, pero el extracto de la planta a una dosificación de 15 a 20ml/Kg de peso presenta una diferenciación significativa en la hora 3 y 5 de tratamiento frente al control.

Debemos aclarar que el cálculo porcentual de la disminución del edema se logra de la siguiente manera:

Si tenemos que la medida de inflamación máxima en la primera hora es de 0.253 cm y no se alcanza valor mayor, esta representa el 100% de inflamación. Por otro lado cada inoculo presenta una medida menor de inflamación representando un % menor de la dimensión de la inflamación. Por lo tanto, la diferencia de porcentajes representa la disminución de la inflamación, es decir:

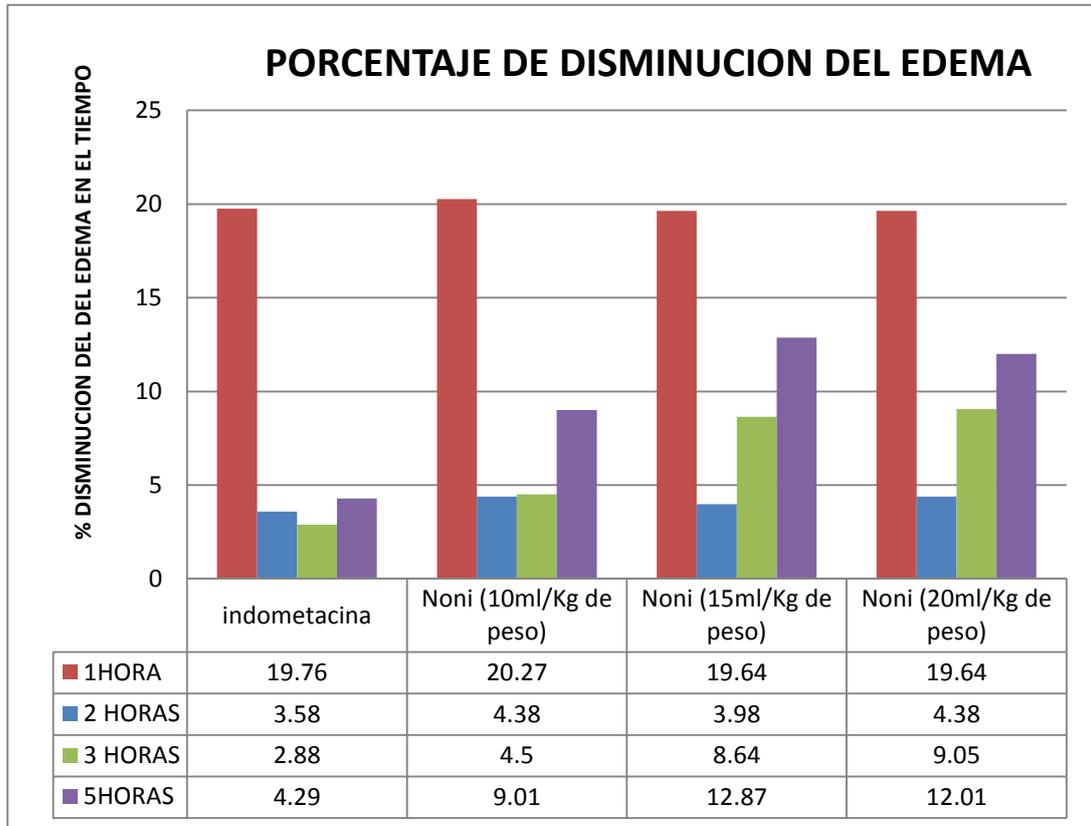
Si 0.253 cm es _____ 100% de inflamación

Y 0.203 cm es _____ 80% de inflamación

Entonces: se redujo en 20% la inflamación.

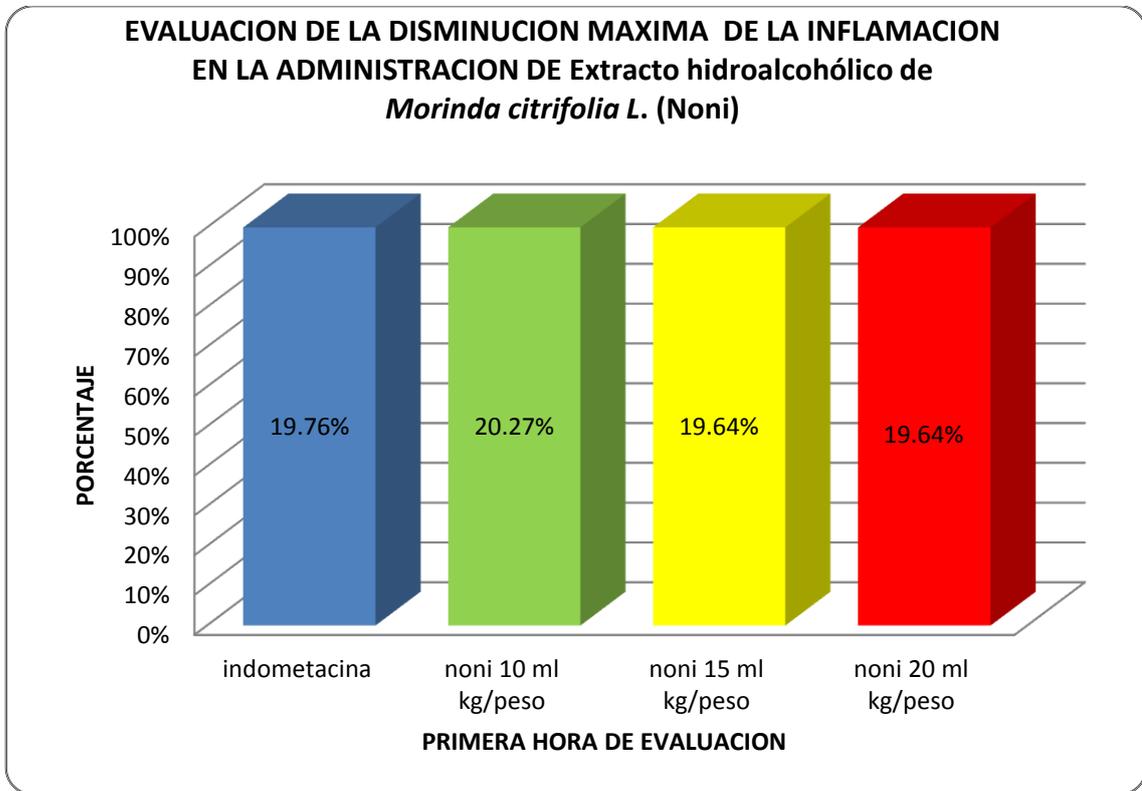
Tanto el estándar y el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) muestran una disminución del edema en comparación con el control en la prueba de la pata posterior izquierda del ratón.

CUADRO N° 1



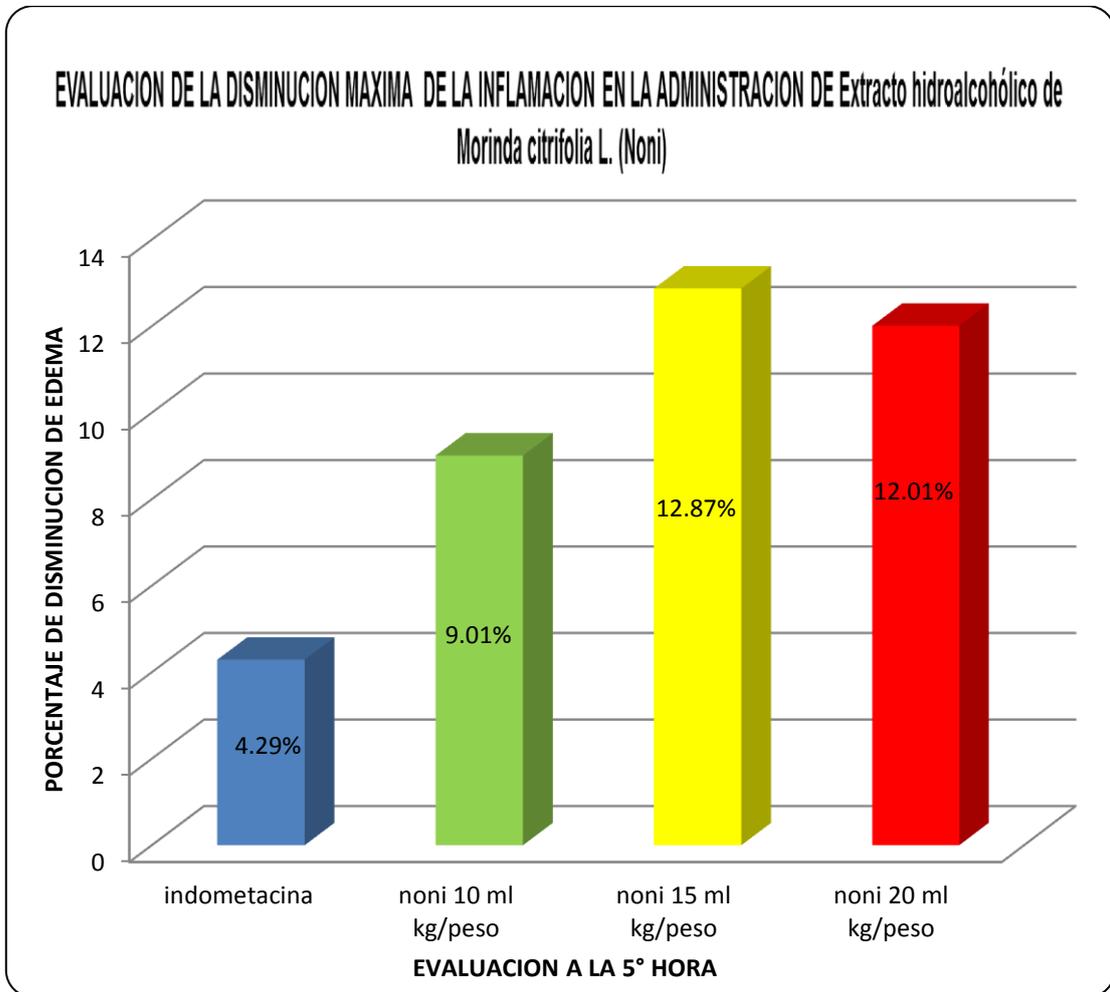
En el cuadro N°1 podemos observar que el efecto antiinflamatorio de Indometacina, fármaco estándar referencial del efecto, logra una disminución del edema producido en la inflamación inducido por carragenina, ascendente a 19.76%, pero el extracto hidroalcohólico de *Mirinda Citrifolia L.* al 30% en la primera dosis (10 ml/kg de peso) logró 20.27% de disminución de edema superando el valor obtenido por el fármaco estándar de referencia. Por otro lado debemos manifestar que el máximo porcentaje de efecto del extracto hidroalcohólico de *Mirinda Citrifolia L.* se halló solo en la primera hora, decayendo en gran magnitud a partir de la segunda hora, interpretándose que el efecto esperado solo tiene una duración aproximadamente de una hora en su máxima potencia de disminución del edema. Esta afirmación se demuestra en la observación de los valores hallados en la segunda hora (cuadro 1), de las dosis de 10ml/kg, 15ml/kg y 20 ml/kg en las que el % de disminución del edema fue menor al 5 %, sin embargo en la quinta hora de evaluación, la dosis de 15 ml/kg de peso logró mayor mantenimiento de disminución de la inflamación con 12.87%.

CUADRO N° 2



*En el cuadro N° 2 se demuestra una evaluación del porcentaje de disminución en la primera hora de administrado el Extracto hidroalcohólico de *Morinda citrifolia* L. (Noni) a una dosis de 10 ml/ kg de peso demostrando que no solo es de mayor efectividad que la administración de indometacina como medicamento AINES de referencia, sino inclusive de mayor efecto que las siguientes concentraciones de Extracto hidroalcohólico de *Morinda citrifolia* L. (Noni)*

CUADRO N° 3



En el Cuadro N° 3 se demuestra que en la evaluación luego de 5 horas de administración la formulación que posee como dosis 15 ml/ kg de peso mantiene máximo efecto en la reducción de la inflamación con un 12.87%

CONCLUSIONES

- 1. Se ha demostrado que el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) presenta el efecto antiinflamatorio, administrado por vía oral en ratones en un periodo de tratamiento de 5 horas.*
- 2. El extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) produce la disminución del edema al evidenciar una inhibición de la inflamación de 20.27% a una concentración al 30%, (10ml/Kg de peso) en la primera hora después de su administración.*
- 3. El extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) a una concentración de 30%, a dosis de 15ml/kg de peso, luego de 5 horas de su administración mantiene mayor efecto de reducción de la inflamación con un 12.87%.*

RECOMENDACIONES

- 1. Se recomienda realizar otras formulaciones farmacéuticas como cremas, geles, ungüentos en los cuales se pueda corroborar que el principio activo tiene la misma eficacia terapéutica que se demuestra en el presente estudio.*
- 2. Continuar la investigación con estudios de estabilidad, periodo de vida útil y consideraciones fisicoquímicas y microbiológicas del preparado farmacéutico.*
- 3. Efectuar trabajos de investigación sobre la toxicidad del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de Morinda citrifolia L. (Noni) para determinar otros posibles efectos farmacológicos.*

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. *García B.P. Inflamación. IX Programa de Promoción de la Cultura Científica y Tecnológica Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat. (Esp) Vol. 102, Nº. 1, pp 91-159, 2008.*
2. *Inmunologíaenlínea. Inflamación. Acceso el 20/12/2012. Disponible en:http://inmunologiaenlinea.es/index.php?option=com_content&view=article&id=114:infla.*
3. *Sentirypensar. Artritis. Acceso el 15/12/2012. Disponible en:<http://www.sentirypensar.com.ar/nota221.html>*
4. *Diariolaprimera. Artritis y artrosis. Acceso el 18/04/2013. Disponible en:http://www.diariolaprimera.com/.../combata-la-artritis-y-laartrosis_41*
5. *Doloralbacete. Artrosis y artritis. Acceso el 20/04/2013. Disponible en:<http://doloralbacete.com/artrosis-y-artritis/>*
6. *Paño R. O, Características de los trabajos publicados sobre las propiedades de las plantas en revistas médicas peruanas. Rev. Perú Med Exp Salud Pública. 2009; 26(3): 314-23.*
7. *Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Ed. CORPUS. Argentina, 2004. pp. 803-805.*
8. *Vijayalakshmi A, Ravichandiran V, Malarkodi V, Nirmala S, Jayakumari S. Screening of flavonoid “quercetin” from the rhizome of Smilax china Linn. For anti-psoriatic activity. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine (2012) 269-275.*

9. Konrad M, Nieman D. C, Henson D. A, Kennerly K. M, Jin F, Wallner-Liebmann S. J. *The acute effect of ingesting a quercetin-based supplement on exercise-induced inflammation and immune changes in runners.* *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011 Aug; 21(4):338-46.
10. Arturo T. P, Amelia T. R. *Antecedentes y estado actual de investigaciones sobre la utilidad médica de la Morinda citrifolia (Noni Tahitiano) Departamento de Estomatología Infantil. Unidad Docente de Estomatología. Universidad Médica Mariana Grajales Coello. Holguín, Cuba.*
11. Carrillo S. P. *Tesis para la obtención del grado de Bioquímico Farmacéutico. Comprobación del efecto hipoglucemiante del zumo del fruto del Morinda citrifolia L. (Noni) en ratas con hiperglucemia inducida. Escuela Superior Politécnica Chimborazo. Riobamba Ecuador 2011.*
12. Ferraro G. M. *Revisión de la Aloe vera (Barbadensis miller) en la dermatología actual* *rev argent dermatol* 2009; 90: 218-223.
13. Nureddin C. H. *Hepatoprotective Effects of Pimpinella anisum Seed Extract in Rats* *Pharmacology online* 3: 870-874 (2008)
14. Vigo E, Cepeda A, Gualillo O, Perez-Fernandez R. *In-vitro anti-inflammatory effect of Eucalyptus globulus and Thymus vulgaris: nitric oxide inhibition in J774A.1 murine macrophages.* *J Pharm Pharmacol.* 2004 Feb; 56 (2):257-63.
15. Orlando V., Glauciemar V, José R. G., Celia H. *Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of the Ethanol Extract of Annona muricata L. Leaves in Animal Models* *Int. J Mol. Sci.* 2010; 11(5): 2067–2078.
16. Idris T, Hanefi O, Remzi E, Ahmet C, Nureddin C, Orhan Y. *Hepatoprotective and anti-inflammatory activities of Plantago major L.* *Indian journal of pharmacology.* 2009, 41(3): 120-124.

17. Migdalia R. R., María B. C., Geidy L. M., Pedro S. F., Regla L. L., Et all. *Evaluación preclínica del efecto antiinflamatorio del jugo de Morinda citrifolia L.* Rev Cubana Plant. Med. 2005; 10(3-4)
18. Basar S, Uhlenhut K, Högger P, Schöne F, Westendorf J. *Analgesic and antiinflammatory activity of Morinda citrifolia L. (Noni) fruit.* Phytother Res. 2010 Jan; 24(1):38-42. doi: 10.1002/ptr. 2863.
19. Serafini M. R, Santos R. C, Guimarães A. G, Dos Santos J. P, Alves I. A, Et all. *Morinda citrifolia. Linn leaf extract possesses antioxidant activities and reduces nociceptive behavior and leukocyte migration.* J Med Food. 2011 Oct; 14(10):1159-66. doi: 10.1089/jmf. 2010.0254.
20. Nora S. R., Margarita B. W., Cs. Héctor P.S., Gloria L. F., Isidoro S. *Efecto del zumo de Morinda citrifolia L. (Noni) en modelos de analgesia.* Rev Cubana Plant Med vol. 17no. 3 Ciudad de la Habana jul.-sep. 2012
21. Ruíz R, S; Venegas C, E.; Chávez G M; Eustaquio S C, *Identificación preliminar de los metabolitos secundarios de los extractos acuosos y etanólicos del fruto y hojas de Morinda citrifolia L. (Noni) y cuantificación espectrofotométrica de los flavonoides totales, UCV - Scientia 2(2), 2010.*
22. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. *Carrageenin induced o edema in hind paw of the rats an assay for antiinflammatory drug.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962. Pág. 111; 544- 47.
23. Arcos Reyes y Delia Infantas- *Actividad anti-inflamatoria de Grindelia boliviana Rusby "Chiri-Chiri".* Publicación de La Universidad Nacional Agraria La Molina. 2003
24. Mónica A. B, Ricardo E. T. y Mario I. S. *Actividad Antiinflamatoria de Salpichroa organifolia.* Acta Farm. Bonaerense 23 (2): 138-41 (2004)

25. Berenice Guadarrama Flores *Determinación de la Actividad Antiinflamatoria de dos Muestras Sphaeralcea Angustifolia y la Interacción del Extracto Activo con Fármacos de uso Clínico. Tesis para obtener el grado de Licenciada en Biología Experimental. Diciembre, 2006.*
26. Nuñez F.Y, Montero A.C., Agüero F. S, Muñoz C. A. *Efecto Antiinflamatorio Preclínico del Polvo Seco de Caléndula officinalis Lat. Am. J. Pharm. 26 (4): 548-52 (2007)*
27. Hoyos V. K, Yep C. M. *Diseño de una formulación de aplicación tópica a base de Baccharis latifolia (Chilca), con efecto antiinflamatorio. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico 2008.*
28. Liliana Vicet Muro *Contribución a la farmacología antiinflamatoria de la especie Capraria biflora L. Tesis presentada en opción al grado Científico de Doctor en Ciencias de la Salud. La Habana 2009*
29. Elizabeth M Poma, Evelyn R Requis, Gloria C Gordillo, César M Fuertes. *Estudio Fotoquímico y Actividad Antiinflamatoria de la Annona muricata L. (Guanábana) de Cuzco. Ciencia e Investigación 2011; 14(2): 29-33.*
30. María C. G, Luis F. O, Javier R. V. *Actividad Antiinflamatoria de Extractos y Fracciones de Myrcianthes leucoxila, Calea prunifolia, Curatella americana y Physalis peruviana en los Modelos Edema Auricular por acetato de tetradecanoilforbol, Edema Plantar por Carragenina y Artritis Inducida por Colágeno. Biosalud, Volumen 10 No. 1, enero - junio, 2011. págs. 9 – 18.*
31. Edwinin Enciso; Jorge Arroyo. *Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de las hojas de Jungia rugosa Less (matico de puna) en un modelo experimental en ratas An. Fac. med. v.72n.4 Lima dic. 2011.*
32. *Prueba de edema plantar inducida por carragenina. Acceso: 15/05/2013. Disponible en: http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/mbc/...c.../capitulo11.pdf*

33. Guyton y Hall *TRATADO DE FILOLOGÍA MEDICA* Décima Edición Pag 482-483
34. *Historia de la Inflamacion*–Slide Share. Acceso: 23/05/2013. Disponible en: <http://www.slideshare.net/xgarcia11/historia-de-la-inflamacion>
35. *EL PROCESO INFLAMATORIO*. Acceso: 25/05/2013. Disponible en: <https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/266/1994-5.pdf?...>
36. *¿La artritis se hereda?* Acceso: 28/05/2013. Disponible en: <https://www.artritisreumatoidea.org/faq.htm>
37. *Inflamación*. Acceso: 03/06/2013. Disponible en: https://exa.unne.edu.ar/bioquímica/.../Clase_1-09-09_Inflamacion.pdf
38. R. Couderc, R. Mary, F. Veinberg. *Marcadores de inflamación en pediatría*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004; 38 (4): 513-7.
39. *Síndrome de Respuesta Inflamatoria*. Acceso: 10/06/2013. Disponible en: <https://Sistémicawww.drscope.com/privados/pac/generales/l5pb/sindrome.htm>
40. *Fisiopatología*. Acceso: 14/06/2013. Disponible en: <https://www.idermumbert.com/archivos/fisiopatologia.pdf>
41. *Inflamación*. Acceso: 22/06/2013. Disponible en: <https://www.monografias.com › Salud › Enfermedades>
42. D. ESPINÓS PÉREZ, A. LÓPEZ BUENADICHA, E. CALVO MANUEL *Bases farmacológicas y tratamiento de la inflamación*. REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Farmacia 11 28004 Madrid. Spain

43. Barreto N., P., Correia Da Silva C., Cuadros P. E. *TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA*. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. N° 173 – Septiembre 2007
44. Erwin F. Wagner, Helia B. Schonhaler, Juan Guinea-Viniegra, Erwin Tschachler. *Psoriasis: what we have learned from mouse models*. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 December; 6(12): 704–714
45. Vasquez B., Ávila G., Segura D., Escalante B. “Anti-inflammatory activity of extracts from Aloe vera gel”. *Journal of Ethnopharmacology* 1996; 55, 69-75.
46. Zeng Yueqin. *Identificación y Actividad Farmacológica de Principios de Especies Antiinflamatorias*. Tesis Doctoral Universitat de Valencia Servei de Publicacions 2007.
47. González M. C, Ospina L. F, Jairo Calle, Javier Rincón. *Evaluación de extractos y fracciones de plantas colombianas en modelos de inflamación aguda, subcrónica y crónica*. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*. Vol. 36 (2), 166-174, 2007
48. Matiz G. E, Franco O. L, Javier Rincón. *Actividad antiinflamatoria de flores y hojas de Caesalpinia pulcherrima L*. 2011.
49. V. Ruiz Gutiérrez; E. Martínez-Domínguez; J. S. Perona y R. de la Puerta. *Influencia de Aceites en la Dieta en Modelos Inflamatorios Proyecto CAO-099-006*.
50. PINELLA BRAIN / NERVE CLEANSE. Acceso: 25/06/2013. Disponible en: https://www.bionatus.com/imagenes/pinella/pinella_spanishflyer.pdf
51. Ulloa J. A, Ulloa P. R, Ramírez R. J, Ulloa R. B. *El noni: propiedades, usos y aplicaciones potenciales*. *Revista Fuente Año 4 No. 10 Enero - Marzo 2012*.
52. *El Noni, productos agrícolas*. Acceso: 27/06/2013. Disponible en: <https://www.radiomaranon.org.pe/redmaranon/agro/noni.html>

53. Usos medicinales del Noni. Acceso: 02/07/2013. Disponible en:
https://www.tlahui.com/medic/medic29/noni_gro.htm
54. Informe Técnico del Noni. Acceso: 04/07/2013. Disponible en:
<https://www.umoar.edu.sv/biblio/.../Informe%20Tecnico%20del%20Noni.pdf>
55. Perfil del Mercado del Noni. Acceso: 10/07/2013. Disponible en:
https://radiomaranon.org.pe/redmaranon/archivos/noni_perfil_mercado.pdf
56. Cultivo del Noni – Botanical. 16/07/2013. Disponible en:
https://www.botanical-online.com/noni_cultivo.htm
57. Noni Dietética - Herbolario Casa Pià. Acceso: 20/07/2013. Disponible en:
<https://www.casapia.com/Paginacast/Paginas/Paginasdemenus/.../Noni.htm>
58. Lock de Ugaz O. Investigación fotoquímica; método en el estudio de productos naturales. Fondo editorial de la Pontificia Universidad Católica. Lima Perú 2006
59. Boots AW, LC Wilms, Swennen EL, Kleinjans JC, Bast A, Haenen GR . In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers. *Nutrición*. 2008 Jul-Aug; 24 (7-8): 703-10.
60. Boots AW, Drent M, de Boer VC, Bast A, Haenen GR Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis. *Clin Nutr*. 2011 Aug; 30 (4):506-12. Epub 2011 Feb 15.
61. Boots AW, Haenen GR, Bast A .Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol*. 2008 May 13; 585 (2-3):325-37. Epub 2008 Mar 18.
62. Sánchez R. N; Bu W. M; Pérez S. H; Lara F. G; Scull Isidoro. Efecto del zumo de *Morinda citrifolia* L. (noni) en modelos de analgesia *Rev Cubana Plant Med* vol. 17no.3 Ciudad de la Habana jul.-sep. 2012.

63. *Martínez M. S, Jiménez M. M, Del Río B. S, Pérez de Alejo J. L, Maceira C. M, Morales R. Z, et al. Evaluación diurética del producto natural Noni-C (Morinda citrifolia L.) en un modelo experimental en ratas. Rev Cubana Plant Med vol. 17no. 4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2012.*
64. *BU M, SANCHEZ N, PEREZ-SAAD H, LARA G, SCULL I. Efecto neurofarmacológico del zumo de Morinda citrifolia. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, vol. 10, núm. 2, marzo, 2011, pp. 159-166, Universidad de Santiago de Chile.*
65. *Ayanbule F, Li G, Peng L, Nowicki J, Anderson G, Wang MY. Anti-jugular vein thrombotic effect of Morinda citrifolia L. [noni] in male SD rats. Functional Foods in Health and Disease 2011; 9:297-309.*

ANEXOS

ANEXO N° 1

HOJAS SECAS DE *Morinda citrifolia* L.

“Noni”



ANEXO N° 3

PLANTA DE LA Morinda citrifolia L

“Noni”



ANEXO N° 4

CERTIFICADO DE LA PLANTA DE LA ESPECIE *Morinda citrifolia* L. "Noni"



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

CONSTANCIA N° 44-USM-2013

LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (hojas y fruto), recibida de **Lucio Juan HERRERA DIAZ**; ha sido estudiada y clasificada como: ***Morinda citrifolia* L.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: GENTIANALES

FAMILIA: RUBIACEAE

GENERO: *Morinda*

ESPECIE: *Morinda citrifolia* L.

Nombre vulgar: "Noni"

Determinado por: Blgo. Severo Baldeón.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Fecha, 13 de Marzo del 2013

Dra. Haydee Montoya Terreros
JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

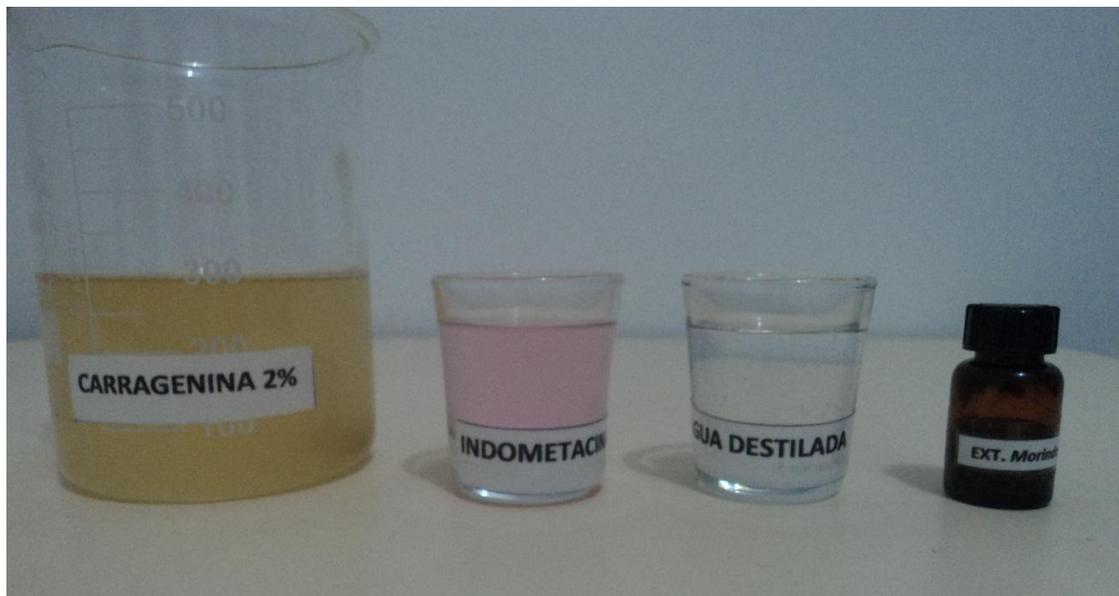
ANEXO N° 5

SELECCIÓN Y TRITURADO DE LAS HOJAS DE *Morinda citrifolia* L. "Noni"



ANEXO N° 6

MATERIALES Y/O INSUMOS UTILIZADOS EN EXPERIMENTACIÓN DE LAS HOJAS DE *Morinda citrifolia* L. “Noni”



ANEXO N° 7

CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *Morinda citrifolia* L. “Noni”



ANEXO N° 8

CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *Morinda citrifolia* L. "Noni"



OBTENCIÓN DEL CONCENTRADO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS SECAS DE *Morinda citrifolia* L. "Noni"

ANEXO N° 9

GRUPOS DE EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS HOJAS DE *Morinda citrifolia* L. "Noni"



**Agua destilada
(20 ml/Kg)**

**Indometacina
(20 ml/kg)**

**Ext. hidroalcohólico
de *Morinda citrifolia*
L. al 30% (10 ml/Kg)**

**Ext. hidroalcohólico
de *Morinda citrifolia*
L. al 30% (15 ml/Kg)**

**Ext. hidroalcohólico
de *Morinda citrifolia*
L., al 30% (20 ml/Kg)**

ANEXO N° 10

PROCEDIMIENTO DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO MEDIANTE EL VOLUMEN DE LAS PATAS DE LOS RATONES DE LOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN



**Medición del edema
inducido por
carragenina**



**Inyectando la solución
de carragenina de
0.1ml al 2%**



**Administrando la
solución del extracto
hidroalcohólico de
Morinda citrifolia L.**

MATRIZ DE CONSISTENCIA

DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS SECAS DE *Morinda citrifolia* L. (NONI) EN EL MODELO DEL EDEMA PLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA EN RATONES.

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO	POBLACIÓN
<p>PROBLEMA PRINCIPAL</p> <p>¿Presentará efecto antiinflamatorio, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar el efecto antiinflamatorio, del extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones.</p>	<p>HIPÓTESIS PRINCIPAL</p> <p>El extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), presentaría efecto antiinflamatorio en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en Ratones.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE</p> <p>La Efectividad antiinflamatoria</p>	<p>Tipo de investigación:</p> <p>Explicativa Transversal</p> <p>Método de la investigación:</p> <p>Analítico inductivo Deductivo Descriptivo Estadístico</p>	<p>30 ratones machos de 20-25 gr, de 1 a 2 meses de edad de la cepa Balc-53</p>
<p>PROBLEMAS SECUNDARIOS</p> <p>-¿Producirá la disminución del edema en la pata del ratón, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones?</p>	<p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <p>-Determinar si produce la disminución del edema, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones.</p>	<p>HIPÓTESIS SECUNDARIAS</p> <p>- El extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), produce la disminución de la inflamación, en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones.</p>	<p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>La densidad del edema como resultado de la inoculación de carragenina</p>		
<p>-¿Presentará efecto antiinflamatorio, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), formulada al 30%, en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones?</p>	<p>-Determinar si presenta efecto antiinflamatorio, el extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), formulada al 30%, en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones</p>	<p>-El extracto hidroalcohólico de las hojas secas de <i>Morinda citrifolia</i> L. (Noni), formulada al 30%, presenta efecto antiinflamatorio en el modelo del edema plantar inducido por carragenina en ratones</p>			